

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

409

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel BOUGOUIN

de la Faculté de Médecine de Paris.

Ancien Interne des Hôpitaux de Poitiers.

Né le 7 septembre 1908, à St-Sauvant (Vienne).

**État actuel de la Chimiothérapie
antigonococcique chez l'homme par
les composés organiques soufrés**

Président : M. MARION, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel BOUGOUIN

de la Faculté de Médecine de Paris.

Ancien Interne des Hôpitaux de Poitiers.

Né le 7 septembre 1908, à St-Sauvant (Vienne).

État actuel de la Chimiothérapie
antigonococcique chez l'homme par
les composés organiques soufrés

Président : M. MARION, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER
	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Clinique médicale	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	MARION.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Maurice VILLARET.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique cardiologie	CROUZON.
Clinique d'Assistance médico-sociale	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FÉY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
BOULIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SEZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PARENTS

ET A MA SŒUR HENRIETTE

En faible témoignage d'affection.

AU DOCTEUR FERRARIS

*Qui par son exemple et ses conseils
m'inspira le goût de la médecine. En té-
moignage de reconnaissance pour les en-
couragements qu'il n'a cessé de me prodi-
guer.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

Professeur de Clinique Urologique
à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENDA

Médecin des Hôpitaux.

Dont la bienveillante et généreuse hospitalité dans son service m'ont permis de mener à bien ce travail. Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PALAZZOLI

Assistant à l'Hôpital Broca.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et dont la grande expérience me fut précieuse. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma gratitude.

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE POITIERS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE POITIERS.

MONSIEUR MORICHAU-BAUCHANT

*Chez qui j'ai appris à aimer le véritable
art clinique. Hommage de reconnaissance
et d'admiration.*

MONSIEUR PERDOUX

*Qui par sa bienveillance et son esprit
chirurgical demeurera pour moi l'image
même du patron.*

MONSIEUR LE BLAYE

*Qui m'a guidé de ses conseils au cours
de ce travail et sera toujours pour moi
l'exemple de la probité scientifique. En té-
moignage de reconnaissance.*

Internat

MESSIEURS AMOUROUX (*in memoriam*).

CHARLANNE.

DURIEU.

FOUCAULT.

FUMEAU.

LE BLAYE.

MORICHAU-BAUCHANT.

PERDOUX.

A MESSIEURS LES DOCTEURS GUILLAUD-VALLEE
ET ELLENBERGER

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS.

A MES CAMARADES ET AMIS D'ÉTUDES ET D'INTERNAT.

INTRODUCTION

Pour les anciens auteurs, l'urétrite gonococcique était considérée comme une maladie cyclique, évoluant spontanément vers la guérison. Il aurait été dangereux d'intervenir et d'interrompre ce cycle par un assèchement trop rapide de la sécrétion.

En modifiant légèrement cette manière de voir les partisans de la méthode du « laisser-couler » n'intervenaient pas localement dans les quinze premiers jours de la maladie. Tout au plus appliquaient-ils un traitement buccal qui était constitué par du cubèbe, de l'uva-ursi, du santal etc...

Au bout de quinze jours seulement ils commençaient le traitement local à l'aide de petites injections faites à la seringue, limitées à l'urètre antérieur et se composant de sels de zinc, de bismuth, etc. Les résultats ne se montraient pas excellents et les complications étaient très fréquentes : complications de l'urètre antérieur, dont les orifices glandulaires étaient baignés de pus pendant quinze jours; d'où un nombre considérable de littrites et partant de rétrécissements tardifs. Complications du côté de l'urètre postérieur, d'une part, parce qu'il était exclu du traitement local, et d'autre part, parce qu'il était souvent infecté par des injections mal faites. Ces complications por-

taient soit sur la prostate, soit sur les testicules. Le nombre des orchites était alors très fréquent et avoisinait de 20 à 25 % des cas.

C'est alors que JANET préconisa les lavages immédiats de l'urètre antérieur, puis plus tard dans l'évolution de la maladie, de l'urètre postérieur.

Bien qu'à présent un progrès considérable, la méthode de JANET a cependant des inconvénients dus à ses variantes suivant le degré d'infection de l'urètre.

La méthode de Janet comporte deux points :

1) Limite des lavages à l'urètre antérieur si celui-ci est seul infecté.

2) Augmentation des doses en proportion inverse des phénomènes inflammatoires.

Or, sans précautions spéciales et en se basant uniquement sur l'examen des deux verres, on ne peut affirmer à coup sûr que l'infection est limitée à l'urètre antérieur (DOSSOT et PALAZZOLI) ¹.

Et, d'autre part, lorsque l'infection est justement limitée à l'urètre antérieur, il est évident qu'un lavage de cet urètre antérieur est difficilement correct et a pour résultat une infection de l'urètre postérieur surtout lorsque ce lavage est confié au malade lui-même.

Les doses progressives de médicament préconisées par JANET varient pour le permanganate de 1/10.000 à 1/4.000. L'expérience montre que les faibles doses sont impuissantes à protéger l'urètre postérieur contre l'infection, même avec des lavages antéro-postérieurs car le permanganate est immédiatement réduit dans sa totalité au contact de l'urine vésicale.

Devant ces faits, il a été appliqué à l'Hôpital Broca un traitement dont les directives sont différentes. Les lavages se font antéro-postérieurs d'emblée. La technique est la suivante :

Chaque malade, après diagnostic contrôle bactériologiquement est soumis d'emblée aux grands lavages antéro-postérieurs au taux de 0 gr. 20 pour mille quelle que soit l'acuité de l'urétrite. La quantité de liquide employé ne dépasse jamais un litre. Le malade fait au début de chaque séance un lavage de l'urètre antérieur avec la moitié du liquide puis termine par un remplissage de la vessie à plusieurs reprises. La semaine suivante, on passe à la concentration de 0 gr. 25 pour mille. Cette nouvelle concentration est alors continuée jusqu'à la guérison.

Le gros avantage de cette méthode est de simplifier considérablement la tâche du personnel médical à l'hôpital où les malades ne doivent être observés que tous les trois jours sauf complications.

Le problème était de savoir si cette méthode, absolument sans inconvénient entre les mains du médecin, pouvait être confiée au malade lui-même sans contrôle médical constant. L'expérience qui a été faite à l'Hôpital Broca sur plusieurs centaines de malades a montré que la dose de 0 gr. 20 pour mille d'emblée était bien supportée quel que soit l'état initial de la blennorragie à deux conditions :

- 1) Le lavage ne doit pas dépasser un litre.
- 2) Il ne doit être fait qu'une fois par jour.

Nous rapportons ici les statistiques comparées de

ces deux modes de traitement par lavage : Méthode de Janet employée à St-Louis (Ch. Morz) (2). Et méthode des grands lavages d'emblée employée par le Dr PALAZZOLI à Broca.

DURÉE COMPARÉE DU TRAITEMENT.

(Ces statistiques portent sur 1.000 malades à St-Louis et sur 265 à Broca). (PALAZZOLI et MORVAN (3).

Durée du traitement	St-Louis	Pourcentage	Broca	Pourcentage
Moins d'un mois ..	(182)	18,2	(7)	2,64
De 30 à 45 jours..	(256)	25,6	(124)	46,79
De 45 à 60 jours ..	(230)	23,0	(87)	32,83
De 2 mois à 3 mois.	(207)	20,7	(41)	15,47
De 3 mois à 4 mois.	73)	7,3	(4)	1,5
Plus de 4 mois ..	(52)	5,2	(2)	0,75

Le nombre des malades guéris en moins d'un mois est plus grand à St-Louis qu'à Broca (18 % contre 3 %). Par contre, de 30 à 45 jours de durée, la proportion est inversée, 46,79 à Broca contre 26,6 à Saint-Louis. De même entre 45 et 60 jours, 32,83 contre 23,0.

De deux à quatre mois par contre 28 % des malades sont plus longs à guérir qu'à Broca où il n'y aura que 17 %. De même les malades traînant plus de 4 mois, sont 6,8 % à St-Louis et 0,76 % seulement à Broca.

Il ressort de ces chiffres deux points essentiels : le premier qu'à St-Louis les traitements de moins d'un

mois sont plus nombreux; le deuxième, que loin de nuire, les lavages antéro-postérieurs donnent une proportion plus grande de guérison entre 30 et 60 jours (80 % contre 49,2 %), quelle que soit la forme de début de la maladie.

Et ceci ne représente pas le seul avantage de cette méthode car la blennorrhagie aiguë est en elle-même une maladie bénigne et sans gravité qui ne prend d'importance que dans la mesure où elle provoque des complications soit immédiates dans la sphère génitale, soit tardives comme les rétrécissements, ou encore générales comme le rhumatisme. Et justement l'avantage du traitement de Janet sur la méthode du « Laisser-couler » résidait dans ce fait que les accidents considérés autrefois comme devant à peu près infailliblement compliquer près de 25 % des cas ne se rencontraient plus que chez 10 % environ des nalgades.

La méthode des grands lavages d'emblée réduit encore les complications comme le montrent les statistiques suivantes (PALAZZOLI et MORVAN (3)).

Orchi-épididymites (survenant au cours du traitement).

St-Louis	Broca
5,6 %	4,15 %

Infections du col (hématuries terminales).

St-Louis	Broca
1,7 %	1,8 %

Littrites supprimées.

St-Louis	Broca
0,7 %	0,75 %

Rhumatismes (les rhumatismes observés des deux côtés furent sans gravité et cédèrent rapidement aux vaccins).

St-Louis	Broca
1,3 %	0,75 %

Prostatique aiguë.

St-Louis	Broca
1,3 %	0

Ce qui donne un total de 10,6 % de complication à St-Louis, contre 7,5 % à Broca.

Les choses en étaient là et on n'espérait guère pouvoir faire mieux lorsque survint la chimiothérapie par les composés organiques du soufre. Cette nouvelle thérapeutique devait bouleverser un certain nombre de notions dans la conduite du traitement, l'évolution de la maladie et la valeur des tests de guérison. Nous verrons plus loin que ses avantages, au fur et à mesure que les nouvelles techniques se sont précisées, ont porté sur les deux points importants déjà signalés :

- 1) Raccourcissement de la durée de la maladie.
- 2) Disparition presque absolue de complication, ce deuxième avantage est de beaucoup le plus important car tout le monde sait que le danger de la blennorragie réside dans ses complications.

CHIMIE

Il faut remonter assez loin dans l'histoire de la chimiothérapie pour comprendre l'importance de la découverte de DOMAGK ayant trait à l'action des colorants azoïques sur le streptocoque, découverte qui a été le point de départ de la chimiothérapie antimicrobienne¹.

La Chimiothérapie, en général, c'est-à-dire le traitement des infections par une médication chimique est une thérapeutique datant à peine d'une cinquantaine d'années (16). Deux éléments ont été nécessaires pour la rendre efficace : le choix du domaine chimique à explorer et l'étude expérimentale de l'activité des corps préparés.

La découverte des propriétés curatives d'un produit a souvent une origine empirique. L'exemple du quinquina le montre : utilisée depuis longtemps dans le paludisme, on en extrait un jour le principe actif : la quinine. Plus tard l'étude de la formule de la quinine a permis la synthèse de la Praequine et de la Quina-crine.

Il faut dire cependant qu'actuellement l'étude de la chimiothérapie s'oriente dans une voie nouvelle et se

(1) Nous empruntons la plupart de ces notions à la remarquable leçon sur la Chimiothérapie de M. J. TRÉFOUEL. *Ann. Inst. Pasteur*, Avril 1938, p. 385 (16).

dégage dans ses dernières découvertes de l'empirisme qui, selon M. FOURNEAU constitue plutôt une entrave routinière qu'une aide (17).

La chimiothérapie a été tout d'abord et pendant très longtemps appliquée dans le domaine des protozoaires. Les trypanosomiasés ont permis la première expérimentation systématique et peuvent même être considérées comme des types d'expérience. Car les trypanosomiasés amenant la mort de l'animal de laboratoire à bref délai et dans un temps presque invariable permettent ainsi de mettre en évidence la plus petite action d'un médicament par le plus léger retard dans l'évolution de la maladie.

Dans ce domaine, la voie fut ouverte par EHRLICH et SHIGA qui en 1904 essayèrent les matières colorantes sur la souris. Avec le trypan rouge ils prouvèrent pour la première fois que parmi des centaines de matières colorantes différant l'une de l'autre par des détails infimes, une seulement était capable de tuer le parasite dans le corps de l'animal sans nuire à ce dernier.

EHRLICH, véritable fondateur de la Chimiothérapie établit alors ces 3 points primordiaux :

- 1° Activité des matières colorantes;
- 2° Notion d'un coefficient chimiothérapeutique.
- 3° Spécificité d'action d'un terme déterminé d'une série de corps chimiques.

Depuis ces découvertes essentielles d'EHRLICH d'autres éléments importants ont été mis en lumière par FOURNEAU : par exemple

- 1° Rôle joué par l'introduction de certains éléments

dans la molécule : fonction aminée, etc... qui en augmentent l'action.

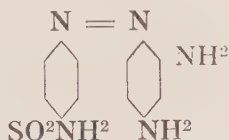
2° Différence d'action selon la position respective de ces groupements.

3° Rôle de l'acétylation de la fonction aminée qui détermine un abaissement de toxicité.

Jusqu'à ces dernières années, la chimiothérapie antimicrobienne était restée à peu près inexistante, soit parce que les chercheurs étudiaient seulement l'activité des corps actifs *in vitro* qui sont généralement toxiques *in vivo*, soit par suite d'une mauvaise technique dans leur essai sur l'animal.

Ce n'est qu'en février 1935 que DOMAGK ouvrit réellement la voie en publiant les résultats de ses expériences sur la septicémie streptococcique de la souris traitée par la sulfamidochrysoïdine corps inactif *in vitro* (19). Ce produit préparé par les chimistes MIETZSCH et KLARER était le résultat de vingt années de travail.

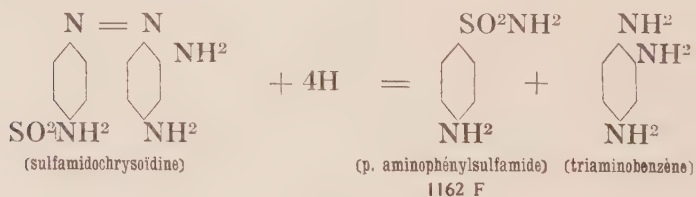
La sulfamidochrysoïdine possède dans sa formule en plus du noyau aminophénylsulfamide, une fonction azoïque —N=N— caractéristique de certaines matières colorantes actives contre les protozoaires, telles que le Trypan bleu, l'Afridol violet, etc...



Il sembla alors normal à la plupart des chimistes d'attribuer la propriété antibactérienne du nouveau produit à cette fonction azoïque commune.

Les recherches expérimentales de DOMAGK furent alors contrôlées en France par MM. LEVADITI et VAISMANN et dans les laboratoires de MM. FOURNEAU et SALIMBENI par M. et Mme TRÉFOUEL, NITTI et BOVET.

Ces derniers auteurs tentèrent d'abord d'apporter certaines modifications chimiques au deuxième noyau de la sulfamidochrysoïdine. Ils préparèrent et expérimentèrent divers produits résultant de la combinaison du diazoïque et du para-amino-sulfamide avec différents composés parmi lesquels des monophénols et des polyphénols alcoylés ou non. Les nouveaux corps obtenus se montrèrent munis d'un pouvoir antistreptococcique à peu près semblable bien qu'ils furent très différents de la sulfamidochrysoïdine quant à leurs propriétés physiques et chimiques. Cette constatation leur fit supposer que les corps seraient décomposés de l'organisme avec libération du sulfamide qui est leur noyau commun à tous, selon la formule suivante :



Les expériences sur la souris et le lapin infectés et traités au para-aminophénylsulfamide 1162 F avec les mêmes résultats que par la sulfamidochrysoïdine apportèrent un début de vérification à l'hypothèse de la coupure des azoïques par l'organisme.

Peu après FULLER isolait le para-aminophénylsulfamide dans le sang et l'urine d'animaux traités à la

sulfamidochrysoïdine (20). D'autre part, NITTI et BOVET montrèrent que les phénomènes allergiques observés chez le cobaye traité à la sulfamidochrysoïdine étaient dûs au triaminobenzène. Enfin des expériences montrèrent l'activité *in vitro* du 1162 opposée à l'absolue inactivité des azoïques correspondants.

Des recherches d'ordre chimique et bactériologique effectuées par MM. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET sur cette nouvelle molécule ont montré selon les règles habituelles de la chimiothérapie que l'activité thérapeutique est sous la dépendance des moindres modifications d'ordre chimique. Voici les résultats de ces différentes modifications (TRÉFOUEL (16).

1° *Influence des positions d'un même groupe* : Des trois isomères de position ortho, meta et para, le para-aminophénylsulfamide seul est actif.

2° *Influence de l'introduction d'une fonction ou d'un radical supplémentaire sur le noyau*. Un groupement supplémentaire introduit sur le noyau diminue fortement et même supprime totalement l'action.

3° *Influence du remplacement de la fonction para-aminée par une autre fonction*. Le remplacement de la fonction NH_2 par d'autres groupements annule à peu près complètement l'activité; sauf dans le cas d'un groupement nitré, mais la toxicité de ce dernier l'élimine d'emblée.

4° *Influence du blocage de la fonction aminée*. L'acétylation de la fonction aminée modifie peu la toxicité mais diminue l'activité.

5° *Influence de la substitution de 1 ou 2 hydrogènes*

du groupement sulfamide. La substitution de un ou deux hydrogènes provoque une diminution d'action d'autant plus marquée que le radical est plus élevé.

6° *Influence du remplacement de la fonction sulfamide par d'autres fonctions.* Tous les corps ainsi obtenus sont inactifs.

Toutes ces expériences ayant démontré le rôle capital du groupement SO^2NH^2 les auteurs se sont demandés si ce groupement avait seul une action thérapeutique ou bien si cette action pouvait s'étendre à d'autres fonctions contenant du soufre.

Ils ont alors expérimenté sur la souris toute une série de dérivés organique du soufre et en mai 1937 mettaient en évidence l'activité bactéricide des nouvelles séries : les sulfures et les sulfones.

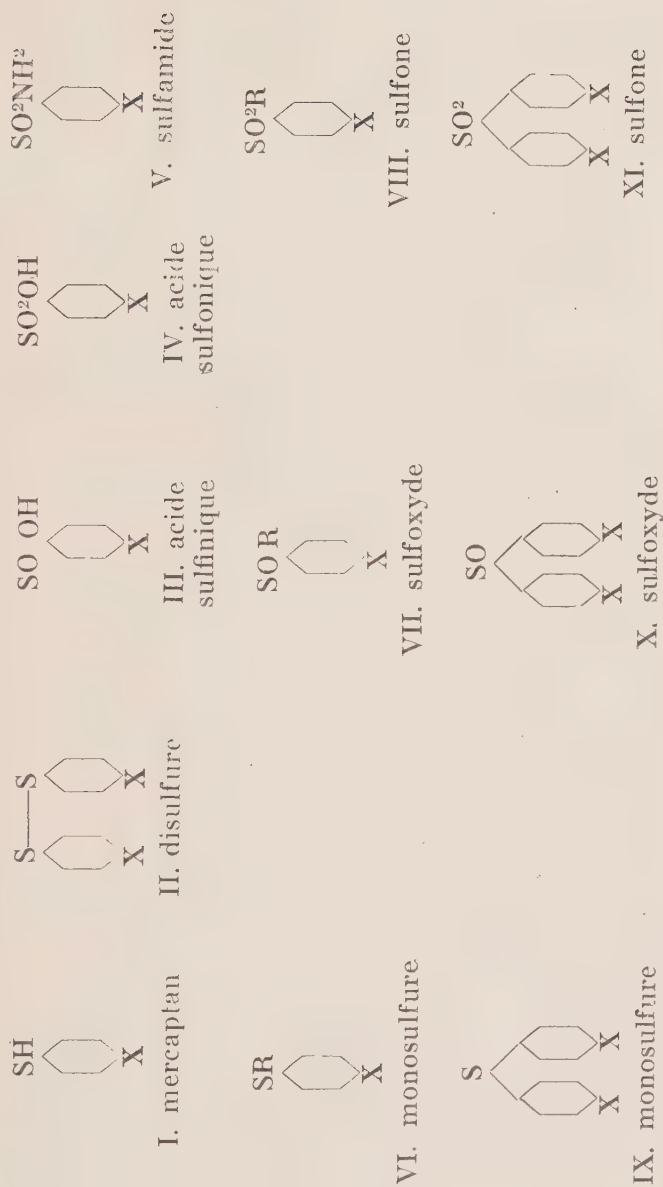
Si l'on ne tient pas compte de l'ordre historique des découvertes, on peut considérer les différents composés comme dérivés du thiophénol ou du mercaptan dont la structure est analogue à celle du phénol ainsi que le montre le tableau suivant publié par M. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET (18).



Le mercaptan lui-même est inactif mais l'activité apparaît avec ses dérivés obtenus par oxydation de l'atome soufre.

L'on obtient ainsi trois séries parallèles de produits dont les formules développées figurent dans le tableau suivant :

OXYDATION CROISSANTE $\longrightarrow$



X = NO², NH² et ses dérivés de substitutions, etc..
 R = CH³, CH²CH³, CH²CH²CH³, CH²CH²CH²CH³, CH²CH²CH²CH²CH³, etc.

Deux seulement de ces séries de dérivés du soufre ont été jusqu'ici retenues et utilisées en clinique, ce sont :

- 1) L'aminophénylsulfamide (1162 F) et ses dérivés.
- 2) La di-acétyl-diaminophényl-sulfone (1399 F).

D'autres recherches expérimentales ont contribué à confirmer l'hypothèse de M. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI, BOVET et montre que c'est le soufre qui agit et que les corps à fonction azoïque se décomposent dans l'organisme. (BUTTLE, STEPHENSON, SMITH, DEWING et FOSTER) (21).

Depuis mai 1937, la Chimiothérapie a continué cette voie qui est suivie par les pionniers des azoïques eux-mêmes.

On considère donc maintenant les colorants azoïques tels que la sulfamidochrysoïdine de DOMAGK comme dérivés de substitution du p. aminophényl-sulfamide. C'est d'ailleurs par ce procédé que s'obtient leur synthèse chimique (TRÉFOUEL, NITTI, BOVET) (18).

Activité thérapeutique des dérivés soufrés dans les infections expérimentales.

Elle s'est montrée des plus remarquables. Parmi les nombreux auteurs ayant poursuivi des recherches dans ce sens, on peut citer : M. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET (22-23), COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA (24), LONG et BLISS (25), BUTTLE, GRAY, STEPHENSON (26),

ROSENTHAL (27), GOISEDET, DESPOIX, GALLIOT, MAYER (28),
WITHBY (29), etc...

Des essais comparatifs entre l'action antistreptococcique du sulfamide (1162 F) et de la sulfone (1139 F) ont été faites à l'Institut Pasteur par MM. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. L'animal utilisé fut la souris, et l'inoculation du streptocoque intra-péritonéale choisi parmi les souches les plus virulentes était de 100 à 1.000 doses mortelles.

Il ressort de ces expériences que la dose de un milligramme de 1399 F administrée 2 jours de suite à cinq souris infectées protège absolument 4 de celles-ci, la cinquième meurt au 7^e jour, alors que les témoins sont tous morts dans les premières 24 heures (18).

Par contre, il faut une dose de deux milligrammes et demi de 1162, pendant deux jours pour protéger 7 souris sur dix, infectées dans les mêmes conditions. Les trois morts sont survenus le deuxième, quatrième et cinquième jour (18).

L'action des dérivés soufrés étant proportionnelle aux doses employées, on voit que le 1399 F. dans la streptococcie expérimentale est au moins cinq fois *plus actif que le 1162 F.*

D'autre part, ces dérivés soufrés se sont montrés actifs à l'égard du pneumocoque, du staphylocoque et du méningocoque à des degrés plus ou moins variables et surtout envers le gonocoque où l'expérimentation clinique est la plus importante. Envers ce dernier microbe, les deux corps se sont montrés très actifs. Si l'on emploie une posologie élevée : égale

ou supérieure à 3 gr. par jour, l'avantage revient au 1162. Mais à ces doses, il faut redouter les accidents. Si par contre, on emploie une plus faible posologie : 0 gr. 50 à 1 gr. par jour, le 1399 se montre plus actif. La raison de cette différence réside probablement dans l'élimination qui est plus rapide avec le 1162 qu'avec le 1399. Nous reviendrons sur cette question plus loin.

Mode d'action des dérivés soufrés.

Les dérivés soufrés semblent exercer dans l'organisme une action inhibitrice passagère sur les microbes permettant aux leucocytes de les absorber. Cette notion semble être mise en évidence par l'expérience suivante de BUTTLE (30) : Deux échantillons de sang, avec et sans leucocytes sont additionnés de sulfamide,ensemencés avec du streptocoque hémolytique et comparés avec des sangs normaux. Pendant les deux premières heures, on n'observe aucune différence entre les cultures; l'action du médicament se manifeste très lentement; mais au bout de ce temps, on constate dans le sang dépourvu de leucocytes un simple arrêt dans la multiplication des des streptocoques alors que ceux-ci disparaissent progressivement du sang total.

L'action des dérivés soufrés ne s'exerce donc qu'après un certain temps de latence, mais une fois ce temps écoulé les germes cessent de se développer et sont rapidement absorbés par les leucocytes. Ce

temps peut s'étendre de 4 à 10 heures selon le milieu. LONG et BLISS voient dans ce temps de latence une modification du métabolisme (25). OSGOOD de son côté a émis l'hypothèse que le sulfamide agirait par neutralisation de l'exotoxine streptococcique montrant à l'appui de sa thèse que les leucocytes restaient inchangés dans les cultures à streptococcique en présence de sulfamide alors qu'ils étaient totalement détruits dans les cultures témoin (expérience rapportée par MM. TREFOUEL, NITTI, BOVET) (18).

MM. NITTI et BOVET, DEPIERRE ont montré qu'il existe un remarquable parallélisme entre l'activité *in vitro* et *in vivo* du sulfamide et de ses dérivés immédiats (30).

Le même parallélisme existe entre la sensibilité *in vitro* et *in vivo* des différentes espèces microbiennes vis-à-vis du sulfamide et FELKE (31) a montré le rapport absolu qui existe entre la sensibilité des infections blennorragiques observés en clinique vis-à-vis du sulfamide et la susceptibilité de la souche du gonocoque isolée dans chaque cas particulier.

Notons pour finir ce fait découvert par M. TREFOUEL, NITTI et BOVET : Lorsqu'on suit par des dosages chimiques la concentration en sulfamide du sang, on constate que la résistance d'un animal à une infection streptococcique est en rapport direct avec cette concentration. Dès que le produit est éliminé l'animal redevient aussi sensible à l'infection qu'un sujet neuf; de même un animal guéri par la chimiothérapie est aussi sensible qu'un témoin vis-à-vis d'une nouvelle infection.

Pharmacologie et Toxicité.

Le para-aminobenzène sulfamide (1162 F) est fort peu toxique pour les animaux de laboratoire. Une souris blanche de 20 grammes en supporte facilement 50 milligrammes absorbés en une seule fois par voie buccale. Cette tolérance est encore plus grande chez le lapin qui en admet couramment 1 à 2 gr. par voie buccale.

Ces phénomènes toxiques apparaissent chez la souris au delà de 70 milligrammes pour une souris de 20 grammes. On voit alors apparaître de l'agitation, des mouvements athétosiques de la rigidité des extrémités.

Au delà de 100 milligrammes, une partie des animaux succombent.

La di-para-acétylaminophényl sulfone (1399 F) est mieux tolérée encore par les animaux. Une souris blanche de 20 grammes en supporte facilement 200 milligrammes par voie buccale sans présenter aucun trouble apparent. Il est impossible de provoquer chez le lapin et la souris des phénomènes toxiques même après administration massive de ce corps.

Le 1399 agit probablement dans l'organisme en s'hydrolysant et en mettant en liberté l'amine libre correspondante, qui lui seul est toxique.

L'absence de toxicité du 1399 est donc facteur de la lenteur de son hydrolyse.

L'élimination se manifeste en faible partie chez l'animal et l'homme sous forme aminée libre.

Elimination.

Les dérivés soufrés ne s'accumulent pas dans l'organisme sauf dans les conditions décrites par LONG et BLISS dans le cas d'un sujet au rein lésé par une maladie chronique. Mais dans ce cas particulier il s'agit de retard à l'élimination phénomène que les physiologistes observent dans la plupart des médicaments.

L'étude de l'élimination du 1162 a tout d'abord été faite en Amérique, puis à l'Institut Pasteur en même temps que celle du 1399.

Si l'on recueille toutes les 3 heures les urines d'un sujet ayant absorbé une seule dose de para amino-benzène sulfamide, on remarque que le maximum d'élimination se fait vers la 3^e heure, le taux retombe ensuite très rapidement et à partir de la 10^e heure on ne trouve plus dans les urines que de légères traces indosables du produit qui aura totalement disparu de l'organisme au bout de 24 heures.

Si on fait comparativement la même expérience avec la di para-acétyl-aminophenyl sulfone on remarque que le maximum d'élimination se fait plus tard et seulement entre 6 et 12 heures. Vingt-quatre heures après on rencontre encore des traces dosables de produit qui ne disparaît complètement que vers 30 heures.

Ce comportement des produits dans l'organisme explique certainement leur différence d'activité lorsqu'ils sont employés à petite dose dans le traitement de la blennorragie.

Les statistiques données plus loin montrent que si ces deux produits sont employés parallèlement sur deux séries de malades à la dose de 0 gr. 50 par jour, en 2 prises de 0 gr. 25, les malades mis au 1399 donnent des guérisons rapides dans la proportion de 84 %, tandis que les malades mis au 1162 n'en donnent que 55 %.

Comme au point de vue expérimental le 1162 paraît plus actif que le 1399 sur le gonocoque, l'action plus favorable de ce dernier produit est probablement due au fait qu'il imprègne plus longtemps l'organisme. D'autre part les auteurs ayant émis une hypothèse que nous avons rapporté précédemment sur le mode d'action du 1162 ont observé un temps de latence (BUTTLE). Que ce temps de latence influe sur le métabolisme ou sur la nature des microbes il n'en reste pas moins vrai que son absence par le fait d'une élimination très rapide abaissant ainsi son taux dans l'organisme ne permettra qu'une amorce d'action chimiothérapique et n'empêchera pas le microbe de continuer à se développer quelques heures plus tard.

Une remarque pratique découle tout naturellement de l'étude de ces courbes d'élimination : la prescription des dérivés soufrés et particulièrement du sulfamide doit être répartie en plusieurs doses prises dans le cours de la journée à 3 ou 4 heures d'intervalle.

HISTORIQUE

DE L'EMPLOI DES DERIVES SOUFRES DANS LE TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE

Ce fut HÉRROLD, qui le premier, aux Etats-Unis employa les dérivés organiques soufrés dans le traitement des gonococcies (13 avril 1937 (4). Il en eut l'idée en pensant à la parenté qui existe entre le gonocoque et le méningocoque sitôt après qu'on eut signalé les résultats obtenus contre ce dernier microbe. D'autres auteurs travaillant parallèlement sur le même sujet publièrent leurs résultats à quelques semaines d'intervalle ce fut d'abord REUTER (6 mai 1937) (5), puis DEES et COLSTON (29 mai 1937) (6). On considère généralement l'article de DEES et COLSTON comme le plus complet et le plus important; apportant des observations détaillées et une posologie précise. En quelques mois cette nouvelle thérapeutique antigonococcique s'étendit à toute l'Amérique du Nord où surgirent par la suite de nombreuses publications signalant des résultats, des échecs et des accidents; et suscitant de violentes campagnes pour ou contre cette nouvelle thérapeutique.

En France M. DUREL publia un article en août 1937

(10) et deux mois après, ce même auteur en collaboration avec MM. GIRARD et GALLIX rapporta les résultats obtenus dans 50 cas (2 oct. 1937 (11)). Le 29 octobre MM. BENDA et PALAZZOLI signalaient leurs premiers résultats à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (12) et ce dernier faisait observer la nécessité de recourir à un traitement chimiothérapique accompagné de lavages, ce qui permettrait de diminuer les doses de médicament et par conséquent d'éviter ainsi les accidents signalés un peu partout. En novembre LE BLAYE et GUILLAUD VALLÉE faisaient une communication à la Société de Médecine de la Vienne.

Depuis, les dérivés soufrés sont devenus d'usage à peu près courant et on en signale l'application dans presque tous les journaux médicaux.

En Angleterre les premières publications furent celles de HANSCHALL et de WHITBY (25 sept. 1937), puis celles de CREAN (16 oct. 1937) (8).

Les publications précédentes concernent le premier en date de ces composés : le p-amino-phénylsulfamide (1162 F). Plus tardivement un autre composé organique : la di-(p-acétyl-aminophényl) sulfone (1399 F) était expérimentée dans les mêmes conditions et on ne tarda pas à s'apercevoir que dans l'application clinique ce dernier produit différait par une action plus rapide et plus brillante. Les premières publications furent faites en France au point de vue chimique et expérimental par M. FOURNEAU, M. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET en juin, juillet et

octobre 1937 (13-14). Au point de vue clinique M. HEITZ-BOYER rapporta ses résultats en novembre 1937 (15) en collaboration avec M. NITTI et TRÉFOUEL. A la réunion de la Sté de Dermatologie du 4 novembre 1937, MM. PALAZZOLI et BOVET d'une part et DUREL de l'autre rapportant chacun de leur côté les résultats de leurs expériences à l'Hôpital arrivaient à des conclusions identiques (58).

POSOLOGIE ET METHODES DE TRAITEMENT

Il ressort de ce court exposé historique que deux méthodes de traitement se dessinent dès le début de l'application des dérivés organiques du soufre. Une méthode chimiothérapique pure qui entrevoit la possibilité de soigner l'uretrite gonococcique dans un temps court et d'une façon extrêmement simplifiée en prescrivant de fortes doses de médicament jusqu'à guérison complète qui doit survenir en général au bout de quelques jours.

L'autre méthode, appliquée dès septembre 1937 par MM. BENDA et PALAZZOLI à l'hôpital. BROCA (12) consiste à prescrire de plus faibles doses et à y associer les grands lavages.

Bien entendu dans cette technique la chimiothérapie vient au second plan, mais les auteurs se sont basés sur les raisons suivantes :

1) Les doses fortes ne sont pas sans inconvénients. Les prises de 6, 5, 4 grammes par jour de dérivés soufrés prescrites par les américains ne sont pas employées sans danger chez des malades ambulatoires (les publications de nombreux incidents survenus dans ces conditions sont là pour en témoigner).

2) Les doses relativement faibles et sans danger : 3 gr. par jour par exemple ne donnent pas de résul-

tats très remarquables puisqu'elles ne guérissent que 50 % des malades environ (PALAZZO, BOVET) (31). Bien que dépourvues de danger les doses nécessitent une surveillance médicale attentive et parfois une suspension momentanée du médicament.

Quelle est donc la posologie rationnelle des dérivés organiques soufrés dans la blennorrhagie ?

Sans nous occuper ici des malades alités ou porteurs de complications qui par ce qu'ils sont sous la surveillance constante du médecin peuvent être soumis à un traitement d'attaque de 3 à 5 gr. par jour, nous ne parlerons que des cas ambulants.

Les expérimentations successives auxquelles nous avons assisté à l'Hôpital Broca depuis six mois ont montré en définitive que dans la pratique du traitement associé (lavages plus chimiothérapie) les doses de :

Deux grammes le premier jour.

Un gramme le deuxième jour.

Cinquante centigrammes les jours suivants sont suffisantes. Nous exposerons d'ailleurs plus loin dans la conduite générale du traitement les détails de la technique de leur emploi. Les malades ainsi traités sont divisés en trois catégories suivant les résultats obtenus :

- 1) Très bons résultats (guérison en 10 à 14 jours).
- 2) Bons résultats (guérison en moins de 3 semaines).
- 3) Mauvais résultats (guérison survenant après 3 semaines).

Les deux premières catégories dépassent 80 % et

l'examen des fiches montre que ces malades ont pris en moyenne une dose totale de 7 à 12 gr. de médicament. Les malades de la troisième catégorie peuvent atteindre parfois un maximum de 30 gr. On voit que ces doses sont de beaucoup inférieures à celles prescrites par les auteurs de la chimiothérapie seule chez lesquels une dose de 30 gr. est courante et dans les mauvais cas peut atteindre parfois 90 à 100 gr.

Avant de développer dans les détails la technique du traitement dégressif mixte (petites doses plus lavages) nous exposerons dans l'ordre chronologique les expérimentations cliniques dont nous avons été témoin au dispensaire de l'Hôtel-Dieu à Poitiers, tout d'abord, sous la direction de notre maître le Dr LE BLAYE et du Dr GUILLAUD-VALLÉE où les expériences ont été commencées en août 1937 avec de grosses doses de médicament, puis à l'hôpital Broca dans le service du Dr BENDA sous la direction du Dr PALAZZOLI où l'expérimentation fut commencée avec des doses moyennes de sulfamide et de sulfone. La méthode évolua peu à peu, on diminua les doses, on associa les lavages, les vaccins, on compara les diverses séries pour aboutir finalement à une mise au point de la méthode dégressive mixte, qui constitue une technique nouvelle non seulement dans la prescription du traitement, mais dans l'observation des malades, l'évolution de la maladie, la conduite des tests, etc...

**PREMIERES EXPERIMENTATIONS
DE CHIMIOThERAPIE
DISPENSARE DE L'HOTEL-DIEU DE POITIERS**

Les D^{rs} LE BLAYE et GUILLAUD-VALLÉE appliquèrent, (juillet 1937), la chimiothérapie dans le traitement des affections gonococciques peu après la parution de l'article de DEES et COLSTON. Tout d'abord avec les azoïques, puis avec la sulfamide. Nous indiquons ici la technique et le résultat de ces premières expérimentations, car elles ont été faites avec de fortes doses et d'autre part, c'est à Poitiers que nous avons pris les premières observations relatives à cette thèse.

Chez les malades mis à la sulfamide dans ces conditions et sans association de lavages, on observa des guérisons dans 60 % des cas. La posologie était la suivante :

1^{re} semaine : 4 gr. par jour en 4 prises.

2^e semaine : 3 gr. par jour.

Le malade était vu 2 fois par semaine et il lui était recommandé de baisser lui-même de 2 ou 3 comprimés s'il survenait des accidents d'intolérance, ce qui se produisit dans près de 50 % des cas : on observa surtout de la céphalée, avec vertiges et asthénie. On fut dans 5 % des cas obligé de cesser la médication.

Les malades porteurs d'urétrites récentes furent mis au sulfamide avec adjonction d'un traitement local type traitement abortif.

Les D^{rs} LE BLAYE et GUILLAUD-VALLÉE publièrent leurs premiers résultats à la société de Médecine de la Vienne en novembre (37). Ils remarquaient que souvent les malades chez qui la nouvelle méthode occasionnait des incidents guérissaient les plus vite. D'autre part toutes les blennorragies anciennes, d'autant de plus d'un mois guérissaient très rapidement dans ces conditions. Enfin dans un certain nombre de cas soignés dès le début dans de bonnes conditions, il n'y avait aucun résultat. Ces résultats firent penser à une « loi du tout ou rien » ou à la nécessité de dépasser un seuil élevé, variable selon les sujets et de donner une dose très voisine de la dose d'intolérance.

APPLICATION DU TRAITEMENT CHIMIOTHERAPIQUE DE LA BLENNORRAGIE A L'HOPITAL BROCA

Dès septembre 1937 quelques malades furent traités par le 1162 et le 1399 employés seuls.

A l'Etranger où on avait déjà une assez grande expérience avec le 1162 on insistait surtout sur la rapidité des guérisons et l'avantage que représentait pour le malade un traitement sans lavages. Mais par contre on signalait à cette époque, surtout en Amérique des inconvénients dûs aux intolérances individuelles. L'action de médicament étant proportionnelle aux doses employées, pour obtenir des effets durables et rapides on dépassait couramment 4 gr. par jour pendant plusieurs jours, pour ne se permettre trois gr. et deux gr. qu'après une semaine environ. Malheureusement l'expérience montrait que les phénomènes toxiques ou d'intolérance augmentaient le plus souvent d'intensité parallèlement aux doses administrées. Devant ces faits on réduisit la dose maxima du traitement à 3 gr. par jour répartis en six prises de cinquante centigrammes espacées de 3 h. en 3 h., réduisant ensuite ces doses à 2 grammes après quelques jours.

Ces observations furent rapportées en partie der-

nièrement par MM. PALAZZOLI et BOVET (Presse Médicale) (32). Nous les résumons ici.

1162 F seul : 3 gr. par jour.

Parmi 9 malades traités il y eut 5 cas défavorables et 4 guérisons. Les 4 cas favorables ont été guéris en 6, 6, 13 et 16 jours. La sécrétion et les gonocoques avaient disparu en 24 et 48 h.

Dans les 5 cas défavorables on a retrouvé du gonocoque les 21, 21, 40, 40, 42 jours après le début de l'infection. Bien que l'écoulement eut disparu en apparence très rapidement.

Quelques malades présentèrent des accidents d'intolérance : œdème de la face avec érythème (1 cas), diarrhée, céphalée, fatigue.

1399 seul : 3 gr. par jour.

Ces cas ne sont pas entièrement comparables aux précédents, car lorsque les gonocoques persistaient au delà du 5^e jour on a dans l'intérêt des malades, adjoint des lavages au traitement buccal. Sur 16 cas ainsi traités, 11 présentaient des sécrétions positives au 5^e jour et malgré les lavages prescrits à ce moment elles persistaient dans 5 cas de 17 à 48 jours après le début (3 ayant guéri en 31 jours).

Onze malades furent guéris entre 6 et 20 jours. Ces résultats sont bons, mais n'oublions pas que 11 malades sur 16 furent mis aux lavages à partir du 5^e jour.

En résumé, cette médication comparative entre le 1162 et le 1399 donne les pourcentages suivants :

1162	55 %	des malades guéris entre	6 et 21 jours.
	45 %	— — —	21 et 44 jours.
1399	68 %	— — —	6 et 21 jours.
	32 %	— — —	21 et 40 jours.

On ne peut guère à cette dose parler de différence entre l'action thérapeutique de ces deux produits, car les malades soumis au 1399 et non améliorés au bout du 5^e jour furent nous le répétons soumis à partir de ce moment au traitement mixte.

Quant à l'évolution de la maladie elle est d'après MM. PALAZZOLI et BOVET, la suivante :

« Dans les cas favorables, la sécrétion diminue dès les premières heures. Elle devient transparente et ne contient plus de gonocoques. Les urines s'éclaircissent dans le même temps.

Dans les cas défavorables, l'urine ne s'éclaircit pas, et les gonocoques persistent abondants dans une goutte qui demeure nettement purulente. Il est inutile alors de continuer la médication au delà de quelques jours. Elle ne persiste pas à modifier le cours de la maladie.

Si on emploie la dose utile, la guérison est rapide dans un certain nombre de cas, mais on observe des phénomènes fréquents d'intolérance.

Si on emploie une dose moindre les accidents sont diminués mais le pourcentage de guérison est lui-même réduit ».

La constatation que les lavages ajoutés au traitement oral permettaient de diminuer les doses efficaces, a conduit alors les auteurs précités à rechercher la dose minima utile.

Ce mode de traitement s'est montré excellent et a eu outre permis de diminuer les doses au point qu'actuellement on ne peut plus parler d'accident.

Les différents groupes de malades dont nous rapportons l'histoire résumée représentent les étapes de ces recherches qui ont été en partie déjà publiées (31-32). Mais ce qui présente un intérêt et constitue la partie originale de ce travail est la comparaison des résultats obtenus avec le 1162 et le 1399.

Résultats qui nous le verrons plus loin sont de plus en plus en faveur du 1399 au fur et à mesure que l'on diminue les quantités quotidiennes de ce médicament. Elles ont été successivement de 3 gr., 2 gr., 1 gr. et enfin 0 gr. 50 centigrammes. Nous rapporterons les résultats obtenus d'après les auteurs précités.

1162 F (3 gr.) avec lavages.

Sur vingt malades mis en traitement, 17 le suivirent régulièrement jusqu'au bout et les résultats ont été bons puisque 13 cas ont été guéris entre 6 et 18 jours. Parmi ceux-ci deux qui étaient traités sans succès par les moyens classiques depuis un an furent guéris entre 6 et 9 jours. Les 4 cas défavorables ont été guéris entre 21 et 34 jours. Dans 15 cas

les urines sont devenues définitivement claires en moins de 48 heures. Par contre avec ces doses élevées les accidents furent nombreux. Il y eut 5 cas de céphalées violentes, 2 cas de malaises accompagnés d'asthénie. Quelques cas d'amaigrissement brusque survenant après 12 à 17 jours de traitement. Presque tous les malades présentaient de la cyanose des lèvres. Aucun de ces incidents n'eut d'ailleurs de conséquences et les troubles disparurent toujours rapidement après cessation du médicament.

1399 F (3 gr.) avec lavages.

Dix-sept malades ont été ainsi soignés. La maladie datant de 1 jour à 9 mois. Les urines se sont éclaircies entre 24 et 48 heures, sauf dans un cas où le louche persistait le 17^e jour et où la guérison fut obtenue en 28 jours.

Onze cas guérissent entre 6 et 14 jours.

Six guérissent entre 21 et 43 jours. Chez eux le gonocoque persistait entre 9 et 34 jours. Les accidents nettement plus réduits qu'avec le 1162 se sont manifestés par de la diarrhée dans 2 cas, de la céphalée dans 2 autres cas. Il y eut aussi quelques cas de cyanose. Mais aucun n'a persisté plus de 48 heures.

Quant aux résultats ils sont meilleurs avec le 1162 qu'avec le 1399.

1162	75 %	des malades guéris entre	6 et 18 jours.
	25 %	— — —	21 et 45 jours.
1399	64 %	— — —	5 et 9 jours.
	36 %	— — —	21 et 43 jours.

Une chose seulement est à l'avantage du 1399 dans cette série : la moindre importance des incidents qui ne nécessitent en aucun cas la suppression des médicaments.

L'association des lavages a permis dans les séries sus-indiquées de réduire même dans les mauvais cas la quantité totale des produits ingérés qui ne dépassa pas alors 30 gr. de médicament au total, car lorsque chez un malade les urines ne s'éclaircissant pas au bout de 5 à 6 jours le malade était mis aux lavages seuls pendant le même temps ce qui tout en vieillissant sa maladie permettait de faire avoir une nouvelle attaque.

1399 dégressif : 2 gr. le premier jour, 1 gr. les jours suivants.

La technique de cette nouvelle série fut la suivante : lavages quotidiens. Le premier jour le malade prend 2 gr. de médicament, puis 2 gr. les jours suivant jusqu'à guérison. Sur 45 malades ainsi traités il y en eut 36 guéris en moins de 21 jours et 9 guéris entre 21 et 65 jours.

On n'eut à enregistrer que quelques cas de céphalée légères qui disparurent malgré la continuation du traitement. Ce qui donne les pourcentages suivants :

80 % guéris entre 15 et 21 jours.

20 % — 21 et 65 jours.

Cette expérience orienta par la suite la recherche de la posologie minima et diminuant encore la quan-

tité de médicament, une nouvelle série fut essayée avec 1 gr. pendant deux jours, puis 0 gr. 50.

1399 dégressif : 1 gr. pendant 2 jours, puis 0 gr. 50 par jour.

Sur 10 malades 6 seulement sont guéris rapidement et parmi eux il y eut quelques très bons cas avec disparition des microbes au bout de 48 heures. Mais dans les 4 cas restant, la guérison s'échelonna entre 30 et 90 jours. Ce qui donne en résumé :

66 % guéris en moins de 21 jours.

44 % guéris entre 30 et 90 jours.

On a alors pensé que si les petites doses étaient suffisantes, il fallait attaquer pendant les deux premiers jours avec des quantités plus fortes telles que 2 gr. le premier jour, 1 gr. le 2^e jour pour redescendre ensuite à 0 gr. 50.

1399 dégressif avec lavages et vaccins.

Voulant joindre à l'action du médicament celle d'un vaccin, 20 malades furent traités de la manière suivante :

Le premier jour : le malade mis aux lavages quotidiens recevait une injection intra-musculaire de 1 cc. de vaccin entre gonococcique chauffé de l'Institut Pasteur et commençait le traitement par 2 gr. de 1399.

Le deuxième jour, le malade recevait 1 gr. de 1399, puis les jours suivants 0 gr. 50 et ceci jusqu'à la guérison.

Les résultats ne furent pas très heureux dans cette série. Pour la première fois on a observé 3 cas de rechûtes absolument inexplicables survenues 3 semaines environ après la fin du traitement alors que généralement le malade avait depuis plus d'un mois des urines claires et une absence totale de sécrétion.

Ces malades considérés comme guéris avaient bien supporté les épreuves (tests de guérison). Ce n'est que 18 à 21 jours après que l'écoulement reparut sans qu'il y ait possibilité de nouvelle contagion. La goutte contenait de nombreux gonocoques. D'autre part, les malades qui ne présentèrent pas de rechûtes guérèrent plus lentement que ceux traités sans vaccin.

Sur 20 malades 5 seulement furent complètement guéris en moins de 20 jours. Chez les autres la maladie dura de 30 jours à 2 mois. *Le vaccin dans ces cas semble avoir produit un empêchement à l'action chimiothérapique.* Cet empêchement est jusqu'ici inexplicable.

Voici le résumé de ces résultats :

25 % de malades guéris en moins de 21 jours.

75 % — entre 30 et 60 jours.

Toute l'expérimentation qui précède démontre que :

De petites doses sont suffisantes à amener la guérison sans provoquer aucun accident et que la chimiothérapie associée aux lavages est la plus efficace dans ces conditions.

Nous avons voulu essayer comparativement, sous la direction du Dr PALAZZOLI, l'action des deux dérivés

soufrés employés jusqu'ici le 1162 et le 1399 à des doses égales selon la technique précédemment décrite : lavages quotidiens, 2 gr. de médicament le premier jour, 1 gr. le 2^e jour, 0 gr. 50 les jours suivants.

Nous avons soumis à ce traitement deux séries de malades :

18	ont été traités par le	1162.
64	— — —	1399.

1162 dégressif plus lavages (2 gr. le 1^{er} jour, 1 gr. le 2^e jour, 0 gr. 50 les jours suivants).

Parmi les malades soumis à ce traitement dix ont été guéris entre dix et vingt jours et huit ont été guéris entre 30 et 45 jours. Parmi ces derniers il y eut un cas d'orchite survenu après 2 semaines de traitement. Notons en passant que c'est la seule complication que nous ayons vu à l'hôpital Broca depuis l'institution du traitement chimique à petites doses avec lavages.

1399 dégressif plus lavages (2 gr. le 1^{er} jour, 1 gr. le 2^e jour, 0 gr. 50 les jours suivants).

Parmi les 64 malades soignés par le 1399, 52 guérissent complètement entre 10 et 20 jours ce qui représente le résultat le plus remarquable que nous ayons enregistré jusqu'ici.

Chez les 12 malades défavorables la guérison est

survenue entre 20 et 75 jours et l'un d'eux fit une rechûte qui survient après les épreuves. Elle fut d'ailleurs vite arrêtée dès la reprise du traitement associé.

Voici les résultats comparatifs obtenus avec ces deux médications :

1162	55 %	des malades guéris en moins de 21 jours.
	45 %	— entre 30 et 45 jours.
1399	81 %	— en moins de 21 jours.
	19 %	— entre 30 et 75 jours.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT MIXTE

Il découle des observations précédentes que le traitement mixte dégressif avec association de grands lavages quotidiens soit au permanganate à 1/4000 ou au protargol à 1/2000 constitue le traitement de choix.

L'action thérapeutique n'est pas proportionnelle aux doses ingérées, contrairement à ce qu'ont pensé certains auteurs tels que COKKINIS qui affirmait la nécessité de prescrire des doses « potentially toxic ». Les études pharmacologiques montrent que dans ces conditions il y a élimination d'une forte proportion de sulfamide bloqué et de sulfone non hydrolysée.

Et il est certain qu'une forte dose capable de déterminer des accidents n'a pas toujours d'action chimiothérapique meilleure qu'une petite dose. D'ailleurs même si dans ces cas l'action thérapeutique était absolue il n'en serait pas moins imprudent de soigner ainsi brutalement une maladie aussi bénigne que la blennorragie.

Les observations que nous rapportons dans ce travail montrent par contre que la forme de chimiothérapie la plus indiquée dans le traitement de la gonococcie par son pourcentage favorable et son absence totale d'accidents consiste à prescrire de petites doses.

L'expérience a encore montré selon l'expression de MM. PALAZZOLI et BOVET (34) que lorsque la dose de 2 gr. pendant un jour, puis 1 gr. pendant un jour et 0 gr. 50 les jours suivants n'agit pas, une dose supérieure est également inopérante quelle que soit cette dose.

En outre l'action, lorsqu'elle est favorable se manifeste dès les premiers jours. Dans ces cas l'évolution est très nette : il y a un éclaircissement progressif des urines et une diminution de la sécrétion qui parfois ne renferme plus de gonocoques au bout de 24 heures.

La conduite du traitement mixte demande au médecin qui l'utilise de se débarrasser des notions anciennes valables dans le traitement par les lavages seuls, surtout en ce qui concerne l'éclaircissement des urines.

Lorsqu'un malade, dans la méthode classique avait reçu des lavages pendant 4 ou 6 semaines et présentait des urines claires, on abandonnait le traitement pendant quelques jours, on le mettait à la bière, puis on terminait par une injection de 5 cc. de nitrate d'argent à 1/200 dans l'urètre antérieur.

Avec le traitement mixte les urines s'éclaircissent en général très tôt (au bout de 3 à 5 jours dans plus de 60 % des cas) mais cela n'est pas un signe absolu de guérison même dans les cas où il n'y a pas de sécrétion. Car si l'on cesse à ce moment le traitement on voit très souvent (75 % des cas) réapparaître

l'écoulement avec leucocytes et gonocoques et les urines redeviennent franchement louches.

Pour que l'éclaircissement des urines ait de la valeur il doit persister après l'abandon du traitement chimiothérapique pendant 4 jours tout en continuant les lavages et ceci constitue un premier test.

Trois cas se présentent alors :

1) Les urines restent claires, on applique les tests définitifs.

2) Les urines redeviennent légèrement louches dans le premier verre et claires dans le deuxième, il y a quelques gonocoques dans les sécrétions. On peut dans ces conditions réattaquer par le traitement chimiothérapique dégressif. Le plus souvent cela est suffisant et dès le lendemain les urines sont de nouveau claires. On attend alors 5 à 6 jours avant de recommencer les épreuves.

3) Les urines deviennent très louches et une sécrétion abondante apparaît contenant une grande quantité de gonocoques.

Dans ce cas il n'y a aucun intérêt à reprendre la chimiothérapie, aucune dose n'est capable d'enrayer le mal. Il n'y a qu'une solution : mettre le malade aux lavages seuls pendant 2 à 3 semaines consécutives et faire ainsi « vieillir la maladie » pour reprendre plus tard le traitement chimique.

L'expérience montre qu'une blennorrhagie qui, récidive ainsi dès l'institution du premier test est toujours longue à guérir. La cause de ce phénomène est inconnue. Heureusement il n'est pas très fréquent

(moins de 20 % des cas avec au 1399 mixte dégressif).

Il faut donc être prudent et ne pas cesser trop tôt la médication chimique pour instituer les lavages seuls, mais pour cela il faut attendre que les urines soient restées claires pendant dix jours environ (PALAZZOLI et BOVET).

D'autre part il faut faire un examen microscopique de la sécrétion si minime soit-elle sous les deux jours et pour cela la meilleure condition est de voir le malade le matin avant qu'il ait uriné. La présence de quelques gonocoques, même isolés suffit à fixer le diagnostic et à éviter une trop grande rapidité dans l'institution du premier test, car il faut savoir que dans le nouveau traitement on voit parfois avec des urines claires persister le gonocoque pendant quelques jours.

Selon la forme de l'évolution de la maladie et sa rapidité de guérison on peut diviser les malades en 3 catégories : Cas très favorables. — Cas favorables. — Cas défavorables.

Au lieu de décrire en détail le tableau clinique de ces 3 cas nous en rapporterons une observation type que nous avons relevé parmi les fiches d'hôpital.

I. — *Cas très favorable.* Fiche N° 4767. Malade Ler...

Vu au 2^e jour de maladie. — Incubation 4 jours.

Date	Exam. des verres	Ex. de la sécrétion	Traitement
9 fév. 1938	1 ^{er} v. louche	leuco + + +	1399 : 2 gr. le 1 ^{er} jour
	2 ^e v. clair	gono + + +	1 gr. le 2 ^e jour + lavages quotidiens
11 fév.	1 ^{er} v. louche	leuco +	0,50 + lavages
	2 ^e v. clair	gono 0	
14 fév.	clair clair	pas de sécrétion	—
16 fév.	—	—	—
18 fév.	—	—	—
21 fév.	—	—	2 jours de lavages seuls
23 fév.	—	—	—
25 fév.	—	—	2 jours sans traitem ^t
28 fév.	—	—	Bièrre 2 jours
2 mars	—	—	Bièrre 2 jours
4 mars	—	—	Nitrate
6 mars	—	—	Guérison

(Dose totale de médicament : 7 gr.

Lavage au protargol à 1/2000)

Les cas très favorables guérissent rapidement. Les urines s'éclaircissent vite et les gonocoques disparaissent de la sécrétion dès le deuxième jour. Les urines restent claires dès l'institution des lavages seuls aucune sécrétion ne réapparaît. Le malade est guéri en huit à dix jours, car la guérison n'est pas comptée à partir du moment où les urines s'éclaircissent et où le gonocoque disparaît de la sécrétion, mais à partir du jour où commencent les épreuves. Le rôle de ces épreuves étant de confirmer une guérison présumée par l'allure de la maladie.

Si dans les cas où les urines sont devenues rapidement claires et où la sécrétion s'est tarie précocement il y avait une récurrence au moment de la mise aux lavages seuls, il suffit de reprendre aussitôt le traitement chimique à raison de 1 gr. le premier jour, puis 0 gr. 50 pendant 5 à 6 jours suivant, comme nous l'avons indiqué précédemment.

Lorsque le premier test est favorable comme dans l'observation sus-indiquée, on applique les tests définitifs qui comportent :

- 1°) Abandon de tout traitement pendant 4 jours;
- 2°) Absorption de bière ou de vin pendant 4 jours;
- 3°) Injection de 5 cc. de nitrate d'argent à 1/200 dans l'urètre antérieur.

II. — *Cas favorable*. Fiche N° 4756. Malade De...

Vu après 24 heures de maladie. — Incubation 6 jours.

Date	Exam. des verres	Ex. de la sécrétion	Traitement
7 fév. 1938	1 ^{er} v. louche	leuco +++	1399 : 2 gr. le 1 ^{er} jour
	2 ^e v. clair	gono +++	1 gr. le 2 ^e jour + lavages quotidiens
9 fév.	2 verres clairs	leuco ++ gono +	0,50 + lavage
11 fév.	—	leuco 0 gono 0	—
14 fév.	—	—	—
17 fév.	—	—	—
19 fév.	—	—	2 jours lavages seuls
21 fév.	—	—	—
23 fév.	—	—	2 j. sans traitement
25 fév.	—	—	—
28 fév.	—	—	Bière
2 mars	—	—	Bière
4 mars	—	—	Nitrate
7 mars	—	—	Guéri

(Dose totale de médicaments absorbé : 8 gr.
Lavages : protargol à 1/2.000).

Ici la disparition du gonocoque est moins rapide mais ne dépasse pas 5 jours.

On essaie le premier test 10 jours après la disparition du microbe et éclaircissement des urines.

Parfois au moment de l'institution des 2 premiers jours de lavages seuls, il se produit une recrudescence de l'écoulement avec urines troubles.

Si l'urine est louche dans le 1^{er} verre et les gonocques abondants dans la sécrétion, il n'est pas prudent de reprendre aussitôt le traitement chimique comme dans le cas précédent. Il vaut mieux mettre le malade huit jours avec lavages seuls pour reprendre ensuite comme au début. Bien entendu il faudra de nouveau attendre 10 jours d'urines claires avant de reprendre les tests.

III. — *Cas défavorable.* Fiche N° 4820. Malade Bel...

Vu après 2 jours de maladie. — Incubation 5 jours.

Date	Exam. des verres	Ex. de la sécrétion		Traitement
25 fév. 1938	2 verres louches	leuco gono	+++ +++	1399 : 2 gr. le 1 ^{er} jour 1 gr. le 2 ^e jour + lavages quotidiens
28 fév.	1. v. louchoïde 2. clair	leuco gono	+++ +++	0,50 + lavage
3 mars	1. clair + fila- ments 2. clair	leuco gono	++ +	—
5 mars	1. louchoïde 2. clair	leuco gono	+ +	lavages seuls 7 jours
12 mars	1. louchoïde 2. clair	leuco gono	+ +	lavages seuls 7 jours
19 mars	1. clair + fila- ments			

Date	Exam. des verres	Ex. de la sécrétion	Traitement
19 mars	2. clair	pas de sécrétion	remis au 1399
21 mars	—	—	dégressif + lavages
24 mars	—	—	—
26 mars	2 verres clairs	—	—
29 mars	—	—	2 jours de lavages seuls
Le malade subit sans encombre les épreuves habituelles jusqu'au 11 avril.			
11 avril	—	—	Guéri
(Dose totale de médicament : 12 gr.).			

Ce qui caractérise le cas défavorable est la persistance des urines louches et du gonocoque après 5 à 8 jours de traitement.

Il faut alors comme nous l'avons déjà dit abandonner la chimiothérapie et traiter le malade par des lavages seuls pendant 2 ou 3 semaines. Cette manœuvre a pour but de laisser vieillir la blennorragie qui semble devenir alors beaucoup plus sensible à l'action chimique des dérivés soufrés.

Ce procédé a d'ailleurs justement été mis en œuvre parce que les malades porteurs d'urétrites anciennes guérissent toujours très rapidement dès qu'ils sont soumis au traitement soufré. A tel point que lorsqu'on a affaire à un malade porteur d'une urétrite gonococcique ancienne datant de plusieurs mois, il suffit de le mettre au traitement mixte pendant 5 à 6 jours pour qu'il guérisse aussitôt sans manifester aucune récurrence.

Pour résumer : la technique nécessite un examen soigneux de la sécrétion et des urines, l'observance des dix jours avant les épreuves décisives des tests, la surveillance attentive du malade pendant ces tests et selon la nature de la rechûte la reprise de la chimiothérapie immédiate ou préparée par une ou plusieurs semaines de lavages.

COMPLICATIONS

Les complications, assez fréquentes avec les anciennes méthodes de traitement sont extrêmement rares et atteignent à peine 2 % depuis l'utilisation des composés organiques du soufre. Cela vient aux raisons suivantes : Chez les malades où l'action chimiothérapique se fait sentir dès le début et qui présentent dès les premiers jours des urines claires et une absence totale de sécrétion, l'urètre est complètement débarrassé du gonocoque dans tous ses segments, il n'y a donc pas d'infection locale des glandes de Lit-tre, ni d'ascension de l'infection vers l'urètre postérieur d'où absence de prostatite. Les complications ne peuvent survenir dans ces conditions que chez les malades classés dans la rubrique « cas défavorables » et ne représentent que 20 % parmi ceux qui sont mis à la méthode dégressive mixte.

Les complications sont de même nature et de même fréquence chez ces malades que celles qui surviennent dans le traitement par grands lavages d'em-blée chez les malades soignés sans chimiothérapie. On a ainsi sur 100 malades mis au nouveau traitement 20 cas susceptibles de se compliquer et sur ces 20 cas restant la proportion de 7 à 10 % de complication. Ce qui fait en définitive à peine 2 % sur le total.

Cet avantage est très grand car le danger de l'urétrite gonococcique réside moins dans la maladie elle-même que dans ses complications immédiates ou tardives.

Pour ce qui est du traitement de ces complications elles-mêmes, la chimiothérapie ne paraît avoir aucune action lorsqu'elle a été employée dès le début de l'urétrite par le fait même qu'il s'agit de sujets partiellement réfractaires à l'action des dérivés soufrés.

Par contre la chimiothérapie est active dans près de 80 % de cas sur les malades dont les complications sont survenues pendant le traitement par lavages seuls.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Avec le traitement dégressif mixte nous n'avons observé aucun accident et les incidents ont été extrêmement réduits. Cela tient probablement aux petites doses ingérées.

Tout le monde est actuellement d'accord sur l'influence dangereuse des grosses doses bien qu'il y ait dans l'apparition des troubles un facteur individuel d'intolérance. Dans certains cas en effet le malade se plaint de vertiges, d'étourdissements ou de céphalée dès l'ingestion du premier comprimé. Dans d'autres cas on voit des malades comme celui de GATÉ (35) qui absorba de sa propre initiative 120 grammes de sulfamide en 20 jours sans présenter la moindre gêne.

Il ne faut pas conclure que la posologie peut varier à l'infini. Ainsi DUREL et la majorité des auteurs considèrent qu'il est imprudent de dépasser 4 gr. par jour.

La nature chimique du produit employé joue aussi un rôle : le 1399 produit surtout de la cyanose (PALAZZOLI et BOVET) (32), le 1162 donne des vertiges, des troubles digestifs (ictères) des asthénies (PAUTRIER et LAUGIER) (39), (LE BLAYE et GUILLAUD-VALLÉE) (37).

D'autre part MM. R. MARTIN et DELAUNAY ont remarqué que les troubles sont plus fréquents chez les urticariens, les asthmatiques, les dysglandulaires (38).

DUREL estime de son côté qu'il ne faut pas associer d'autre chimiothérapie (arsenic, or, en particulier). Il faut absolument proscrire l'usage de sulfate de soude. Nous avons personnellement observé une cyanose très prononcée chez un malade ayant pris un laxatif (poudre de réglisse composée) pendant un traitement au 1399.

Enfin il est évident qu'il faut être très prudent si l'on envisage la prescription de dérivés soufrés chez des malades anémiés ou dont le foie ou le rein sont altérés.

Incidents observés au cours du traitement mixte à petites doses.

Chez les malades mis au traitement mixte dégressif les incidents sont dûs soit aux lavages, soit aux médicaments.

LES LAVAGES, lorsqu'on se sert de protargol à 1/2000, provoquent parfois une petite sécrétion matinale révélée sans importance par l'examen microscopique systématique (PALAZZOLI et BOVET (34).

Quelquefois, les urines, après s'être éclaircies reprennent un aspect louche particulier dans le premier verre. Ce louche sans importance cesse dès qu'on arrête les lavages et qu'on en diminue le taux. Il n'est jamais accompagné d'une réapparition du gonocoque.

LES INCIDENTS DUS AUX MÉDICAMENTS paraissent en général après 3 à 5 jours de traitement, parfois plus tôt, le plus fréquent est la cyanose qui se manifeste par une coloration bleuâtre des lèvres et parfois des ongles. La cyanose est souvent accompagnée de pâleur. Elle disparaît toujours rapidement, que l'on suspende ou non le médicament.

Sa présence ne constitue pas un danger, lorsque cet incident survient il n'est pas nécessaire de cesser la médication soufrée.

Signalée par presque tous les auteurs sa pathogénie est mal déterminée et ne semble pas toujours en rapport avec la quantité de médicament prescrit. Il s'agirait plutôt d'une réaction individuelle. Elle est plus fréquente avec le sulfamide qu'avec la sulfone dans les doses quotidiennes égales ou supérieures à 2 gr. Par contre elle est un peu plus fréquente avec ce dernier médicament aux petites doses.

Les troubles digestifs sont très rares, ils coïncident souvent avec des fautes alimentaires et disparaissent à peu près complètement si on prescrit un régime dépourvu d'œufs et renfermant peu de viandes.

Ce sont là les seuls incidents que nous ayons pu observer avec le traitement mixte dégressif.

Incidents observés au cours du traitement à fortes doses.

Les incidents et accidents observés avec des doses plus élevées (2, 3 et 4 gr. par jour) sont plus nom-

breux et plus variés. Ils peuvent de même que les précédents survenir dès les premiers jours de traitement, ce sont des accidents d'intolérance comparables à ceux rencontrés parfois avec le pyramidon, l'aspirine, l'arsenic, etc...

Certains de ces accidents ont une *forme anaphylactoïde* : œdème, érythèmes, prurit, larmolement. On en a observé deux cas à Broca chez des malades prenant 3 gr. de 1162 par jour.

Dans d'autres cas c'est l'asthénie qui prédomine avec céphalée ou vertiges : Cas rapportés par LONG et BLISS, LE BLAYE et GUILLAUD-VALLÉE (25-37) chez des malades prenant 4 gr. 8 de sulfamide par jour. DUREL, GIRARD et GALLIX recommandent lorsque ses incidents sont causés par l'ingestion de fortes doses de diminuer d'abord celles-ci de moitié et de les supprimer complètement s'il y a persistance des phénomènes.

MONTE, SALVIN et SHOMBERG ont également rapporté des cas d'intolérance d'allure anaphylactoïde survenus dans les mêmes conditions.

Chez ces malades, en effet, le médicament supprimé à cause de la fièvre élevée et repris plus tard à toutes petites doses détermina une nouvelle poussée fébrile avec œdème, prurit, éternuements (40).

La *poussée fébrile* qui accompagne souvent les phénomènes d'intolérance peut dans certains cas assez rares d'ailleurs être le seul symptôme observé. HAGEMAN et BLAKE voient dans cette fièvre une réaction médicamenteuse comparable à « la maladie sérique » (41).

En Amérique MENVILLE et ARCHINARD ont rapporté 4 cas de *photosensibilisation* provoquée par l'administration de 5 gr. 20 de sulfamide par jour pendant 10 jours consécutifs (40).

D'autres auteurs, toujours après prescription de doses élevées de sulfamide ou de dérivés azoïques ont signalé des *érythèmes* à type rubéoliforme ou scarlatiniforme sans gravité survenant entre les 7^e et 11^e jour de traitement et disparaissant spontanément sans qu'on cesse la médication. Il y aurait là une analogie avec les érythèmes du 9^e jour décrits par MILIAN (42).

Accidents tardifs d'intoxication.

Les accidents plus sérieux sont beaucoup plus rares que les précédents ils ont été observés surtout en Amérique, au début de l'institution de la nouvelle médication chez des malades recevant de grosses doses de médicament ou affaiblis par de maladies graves : septicémie, fièvre puerpérale, etc...

1^o SULFÉMOGLOBINÉMIE. 19 cas ont été observés jusqu'ici. Dans certains cas on avait prescrit de fortes doses de *dérivés azoïques* (COLEBROOK et KENNY) (44). D'autres fois les malades étaient soignés depuis plus d'un mois (1 mois et demi chez un malade de DISCOMBE) (43). Presque tous ces malades étaient atteints d'affections graves ou avaient absorbé une médication associée cathartiques salins en particulier (sulfate de soude, sulfate de magnésie (44). Sur ces 19 cas rapports depuis 1936 il y eut une mort : fillette

de 12 ans, signalée par FROST. Ce décès semble d'après l'auteur avoir été provoqué par des phénomènes d'idiosyncrasie. Il ne faut pas oublier qu'il y eut dans ce cas association médicamenteuse et injection intra-musculaire d'un dérivé azoïque (46).

Le symptôme clinique, généralement révélateur de cet accident est la cyanose. Mais il faut se rappeler que la cyanose si souvent rencontrée chez les malades ambulants ne semble pas s'accompagner de sulfémoglobinémie.

ARCHER et DISCOMBE voient comme cause de la sulfémoglobinémie une combinaison de l'hémoglobine avec l'hydrogène sulfuré provenant du tractus intestinal; cette réaction serait catalysée par le médicament circulant dans le sang; c'est pourquoi d'après ces mêmes auteurs les cathartiques salins sont particulièrement actifs. Ils sont presque toujours en cause dans cet accident (45).

On traite cette complication par la transfusion et les inhalations d'oxygène.

2° LES AGRANULOCYTOSES.

Si on examine de même attentivement les observations des malades ayant présenté de l'agranulocytose tant à l'étranger qu'en France on voit qu'il y eut, soit prescription de doses élevées de dérivés soufrés ou d'azoïque, soit le plus souvent, et pour ainsi dire toujours des associations médicamenteuses.

Le premier cas signalé, celui de BORST (47) était une femme qui, soignée par les rayons X, prit

62 grammes d'un dérivé azoïque, le 4-sulfonamide-2,4-diamino-azobenzol (Prontosil). Le malade de Young âgé de 53 ans absorba en 18 jours 54 grammes de 1162 F en même temps que de l'aspirine, du véronal, du chloral, etc. (48). Le malade de Schwartz reçut 56 gr. de 1162 en 3 semaines en même temps que du salicylate de bismuth et du sulfite de Hg. (52).

Le malade de Model reçut en 8 jours 54 gr. de sulfamide et avait le mois suivant absorbé 172 gr. de salicylate de soude (49). Le malade signalé en décembre 1937 par TOURAINE, DUREL et BAUDOIN recevait un traitement antisiphylitique de bismuth et arsenic en même temps que le sulfamide.

Cette association médicamenteuse qui se retrouve à l'origine de presque tous les cas d'agranulocytose n'est certainement pas sans avoir joué un rôle important.

Depuis l'origine de l'emploi des composés organiques soufrés en France on a beaucoup insisté sur les accidents provoqués par la médication. Il faut cependant dire qu'aucun des cas rapportés dûs au médicament employé seul n'a été mortel. Ces incidents observés sont d'aspect impressionnant, mais on n'a dans aucun cas pu signaler de troubles organiques définitifs qui lui soient uniquement imputables.

Il en est de même des troubles de la spermatogénèse récemment observés par MM. JAUBERT et CH. MORZ (55). D'après ces auteurs, le nombre et la mo-

bilité des spermatozoïdes seraient diminués après l'emploi des composés organiques du soufre. Il convient cependant de dire que comme le fait observer PAUTRIER (39) :

« Cette notion est trop récente pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives..., il serait intéressant d'examiner le sperme de sujets soumis pour d'autres infections à d'autres thérapeutiques afin de voir si l'atteinte de la spermatogénèse n'est pas un phénomène général se produisant après une thérapeutique chimique de quelque nature qu'elle soit ».

D'autre part à la réunion de l'Union Internationale contre le Péril Vénérien (Alger, avril 1938) : le Professeur GOUGEROT a signalé que MM. BARBELLION et TORRÉS, sur 40 malades absorbant du 1162 n'avaient remarqué que des modifications minimales et passagères; et qu'un malade de BLUM, BRALEZ et LARDAT avait absorbé chaque jour pendant 4 mois : 2 gr. de 1162, à l'examen ses spermatozoïdes étaient normaux.

M. DUREL rapportant de son côté ses expériences sur cobayes après administration massive et prolongée de 1399 a signalé que la spermatogénèse n'était pas altérée.

Notons enfin pour terminer les recherches expérimentales de MM. PALAZZOLI, NITTI, BOVET et LEVINSON concernant l'action du p-amino-phénylsulfamide sur la spermatogénèse du lapin. Les expériences ont été poursuivies sur 12 animaux, dont 4 témoins, de la façon suivante :

1°) Castration unilatérale de tous les animaux.

2°) Traitement par le sulfamide de 8 lapins à raison de 0 gr. 50 par jour et par kilo d'animal pendant une semaine. Ce qui correspondrait chez l'homme à une quantité de 30 gr. par jour et de 210 gr. par semaine.

Cinq jours après l'absorbition du médicament, le deuxième testicule était enlevé. A ce moment les témoins n'ayant pas absorbé de sulfamide subissaient la même opération.

Ces auteurs n'ont constaté aucune différence entre les animaux traités et les témoins.

Ces images cytologiques des différentes cellules testiculaires avaient un aspect semblable avant et après le traitement. Dans deux cas d'évolution testiculaire incomplète (préspermatogénèse) le sulfamide n'a pas empêché le développement du testicule.

Chez trois des sujets, avant la seconde castration, le sperme a été recueilli et examiné, les spermatozoïdes ont été retrouvés normaux et parfaitement mobiles.

Ces lapins ayant été mis au contact de femelles, deux de celles-ci ont été fécondées sur trois et ont mis bas des lapereaux parfaitement normaux.

Chez le rat soumis au même traitement, des résultats semblables ont été observés.

Ces expériences montrent que le traitement chimiothérapique de même qu'il ne modifie pas l'aspect cytologique du testicule n'empêche pas la fécondation chez le lapin et le rat.

CONCLUSIONS

1°) L'emploi des composés organiques du soufre : le para-amino-phénylsulfamide (1162 F) et la di-(para-acétyl-aminophényl) sulfone (1399 F) ont marqué un progrès considérable dans le traitement de la blennorrhagie.

2°) Employés seuls, sans l'adjonction d'un traitement local, ils nécessitent des doses relativement fortes de médicament.

3°) A fortes doses ces médicaments provoquent des incidents fréquents. Ces incidents, variables selon les individus, ne semblent porter d'atteinte définitive à aucun organe, foie, rein ou testicule.

4°) Ils sont suffisamment fréquents et impressionnants pour que l'on ait songé à en diminuer la posologie.

5°) A doses réduites l'action de ces médicaments employés seuls est insuffisante. Il faut leur adjoindre un traitement local.

6°) Le traitement dégressif mixte : (grands lavages et médication orale combinés) donne un pourcentage de guérison rapide dans 80 % des cas environ.

7°) Par le traitement conjugué les doses de médi-

cament peuvent être réduites dans de grandes proportions.

8°) A petites doses (0 gr. 50 centig. par jour) le 1399 F est plus actif que le 1162 F et donne 80 % de guérison en moins de 15 jours contre 55 %.

9°) A ces doses les accidents sont inexistants.

10°) Le point capital du traitement par les composés organiques soufrés est la disparition quasi totale des complications de la blennorrhagie (moins de 2 % des cas).

Vu : Le Président de Thèse,
MARION.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DOSSOT et PALAZZOLI. — Les urétrites chroniques. (Masson, 1932).
- (2) MOTZ (Ch.). — *Journal d'Urologie*. T. 40, N° 3. Sept. 1935.
- (3) PALAZZOLI et MORVAN. — *Annales des maladies vénériennes*, N° 3. Mars 1936.
- (4) HERROLD. — *Urol. et Cut. Rev.*, 13 avril 1937, t. 41, p. 468.
- (5) REUTER. — *Méd. Ann. of District Columbia*, 1937. T. 6, p. 117.
- (6) DEES et COLSTON. — *J. A. M. A.*, 29 mai 1937, T. 108, p. 1855.
- (7) DUREL. — *Ann. Mal. Vénér.* Août 1937, p. 561.
- (8) CREAN. — *Lancet*, 16 oct. 1937, N° 233, p. 895.
- (9) HANSCHALL. — *Whitby-Brit. Med. J.*, 25 sept. 1937, T. 2, p. 636-829.
- (10) DUREL. — *Bul. Soc. Derm.*, 4 nov. 1937, p. 1850.
- (11) DUREL, GIRARD et GALLIX. — *Bul. Méd.*, N° 40, 2 oct. 1937.
- (12) BENDA et PALAZZOLI. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 28 oct. 1937.
- (13) FOURNEAU, M. et Mme TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — *C. R. Ac. d. Sc.*, 7 juin 1937 (id. 26 juil. 1937).
- (14) FOURNEAU, M. et Mme TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — *Bul. Ac. Méd.*, 5 oct. 1937.
- (15) HEITZ-BOYER, NITTI, TRÉFOUEL. — *Bul. Soc. Fr. Derm.*, 4 nov. 1937.
- (16) TRÉFOUEL (J.). — *Annales de l'Institut Pasteur*. Avril 1938, p. 385.
- (17) FOURNEAU (E.). — *Annales Médico-Chirurgicales*, 15 mars 1938, n° 3, p. 59.

- (18) TRÉFOUEL (M. et Mme J.), NITTI et BOVET. — *Annales Médico-Chirurgicales*, 15 mars 1938.
- (19) DOMAGK. — *Dtsch. Med. Wschr*, 1935, N° 7, p. 250.
- (20) FULLER. — *Lancet*, N° 232, p. 194, 1937.
- (21) BUTTLE, STEPHENSON, SMITH, DEWING et FOSTER. — *Lancet*, 5 juin 1937, p. 1331.
- (22) TRÉFOUEL (M. et M. J.), NITTI et BOVET. — *C. R. Soc. Biol.*, N° 120, p. 756 (1935).
- (23) TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, N° 58, p. 30 (1937).
- (24) COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA. — *Lancet*, N° 231, p. 1323 (1936).
- (25) LONG et BLISS. — *J. A. M. A.*, N° 108 (1937).
- (26) BUTTLE, GRAY, STEPHENSON. — *Lancet*, 230 (1936).
- (27) ROSENTHAL. — *Publ. Health. Rep.*, 52.
- (28) GOISEDET, DESPOIX, GALLIOT, MAYER. — *C. R. Soc. Biol.*, N° 121 (1936).
- (29) WITHBY. — *Lancet*, 232, p. 1517 (1937).
- (30) NITTI, BOVET, DEPIERRE. — *C. R. Soc. Biol.*, N° 124 (1937).
- (31) PALAZZOLI et BOVET. — *Presse Méd.*, 19 janvier 1938, p. 99.
- (32) PALAZZOLI et BOVET. — *Annales Médico-Chirurgicales*, N° 3, Mars 1938.
- (33) COKKINIS. — *Brit. Méd. Journal*, 6 nov. 1937.
- (34) PALAZZOLI et BOVET. — *Paris Médical*, 12 mars 1938.
- (35) GATÉ, CULLERET et BONDET. — *Soc. Fr. Derm.* (filiale de Lyon), Déc. 1937.
- (36) DUREL. — *Presse Médicale*, 5 janvier 1938.
- (37) LE BLAYE et GUILLAUD-VALLÉE. — *C. R. Soc. de Méd. de la Vienne*, Nov. 1937.
- (38) MARTIN (R.) et DELAUNAY. — *A. M. C.*, 15 mars 1938.
- (39) PAUTRIER (Prof.) et LAUGIER (Dr). — *Rapport à la Conférence du Ministère de la Santé Publique sur la Chimiothérapie de la blennorragie*, 21 mars 1938 (Imp. Tancrède).
- (40) MONTE-SALVIN. — *J. A. M. A.*, N° 13, 25 sept. 1937.
SCHOMBERG. — *J. A. M. A.*, N° 13, 25 sept. 1937.

- MENVILLE et ARCHINARD. — *J. A. M. A.*, N° 13, 25 sept. 1937.
- (41) HOGEMAN et BLAKE. — *J. A. M. A.*, N° 119, Août 1937.
- (42) GUILLAUD-VALLÉE et BOUGOUIN. — *Bull. Méd.*, 22 janv. 1938.
- (43) DISCOMBE (G.). — *Lancet*, 13 mars 1937, p. 626.
- (44) COLEBROOK et M. KENNY. — *Lancet*, 6 juin 1936.
- (45) ARCHER et DISCOMBE. — *Lancet*, 21 août 1937.
- (46) FROST. — *Lancet*, 1437, N° 232.
- (47) BORST. — *Lancet*, 26 juin 1937, p. 1519.
- (48) YOUNG. — *Brit. Méd. Journ.*, 17 juil. 1937.
- (49) MODEL. — *J. A. M. A.*, 25 sept. 1937.
- (50) JENNINGS (G. H.) et SOUTHWELL-SANDER. — *Lancet*, 16 oct. 1937.
- (51) TOURAINE, DUREL et BAUDOIN. — *Soc. de Dermat.*, 9 déc. 1937.
- (52) SCHWARTZ, CARVIN et KOLETSKY. — *J. A. M. A.*, 29 janv. 1938.
- (53) BERG, NEWARK et HOLTZMANN. — *J. A. M. A.*, 21 juin 1938.
- (54) JAUBERT et MOTZ. — *Siècle médical*, 15 février 1938.
- (55) FERNET, DUREL, PELLERAT. — Conférence sur la Chimiothérapie antigonococcique à l'Institut Fournier, 13 janvier 1938.
- (56) GOUGEROT (Professeur). — *Rapport à l'Union Internationale contre le Péril Vénérien*. Alger, avril 1938; in *La Prophylaxie Antivénérienne*. Mai 1938.
- (57) PALAZZOLI, NITTI, BOVET et LEVINSON. — Recherches expérimentales concernant l'action du p. amino-phényl-sulfamide sur la spermatogénèse du lapin. *C. R. Soc. Biologie*, 21 mai 1938.
- (58) PALAZZOLI et BOVET. — *Soc. de Dermat.*, 4 nov. 1938, p. 1900.

